

THESIS

MUNICH

1967

Untersuchungen über die Beeinflussung
der mikromotorischen Tonusregulationen
durch Ovulationshemmer.

Zugleich ein Beitrag zur Individualisierung
der medikamentösen Antikonzeption.

SIXTUS KECK M. B. Ch. B.

München 1967

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTOR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

Untersuchungen über die Beeinflussung der mikromotorischer
Tonusregulationen durch Ovulationshemmer.
Zugleich ein Beitrag zur Individualisierung der
medikamentösen Antikonception.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Sixtus Keck M.B.Ch.B.
aus Windhoek, Südwestafrika

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. G. Martius
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. Bickenbach
Dekan:	Professor Dr. M. Kiese
Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1967	

Fotodruck: Mikrokopie GmbH, 8 München 22, Bruderstraße 9

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Problemstellung	2
Versuchsanordnung	3
Zur Technik der Kurvenauswertung	4
Versuchsergebnisse mit Einphasenhemmern	8
Versuchsergebnisse mit Zweiphasenhemmern	19
Verträglichkeit der Ovulationshemmer	21
Wirkungsweise der Ovulationshemmer	29
Besprechung der Ergebnisse	36
Zusammenfassung	45
Tabelle 1	47
Tabelle 2	48
Literaturverzeichnis	49
Lebenslauf	55



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Die zunehmende Entwicklung von Ovulationshemmern läßt u.a. erkennen, daß die verschiedenen Präparate nicht in gleichem Maße von allen Frauen vertragen werden. Verschiedene Statistiken bestätigen das Auftreten von Nebenerscheinungen, die von Präparat zu Präparat unterschiedlich sind, qualitativ indessen große Ähnlichkeit erkennen lassen, und den im Frühstadium einer Schwangerschaft auftretenden Anpassungserscheinungen nahe kommen (GOLDZIEHER (15), PINCUS (30), KAISER (23), HAUSER (19), Lit. bei HALLER (17)). Schon bald nach der Einführung der Ovulationshemmer fiel dem erfahrenen Kliniker besonders die individuell unterschiedliche Verträglichkeit der verabreichten ovulationshemmenden Substanzen auf. Hierbei ergab sich u.a. die Frage nach einer Konstitutionsabhängigkeit der Nebenerscheinungen. Diese war Veranlassung zu mikromotorischen Untersuchungen an der 1. Frauenklinik der Universität München, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet werden soll.

Die ersten mikromotorischen Prüfungen weiblicher Versuchspersonen unter Verwendung der "verfeinerten mechanischen Schreibwaage" nach STEINWACHS stammen von MARTIUS und JUNG (25). Sie ließen auffallende Differenzen der distalmotorischen Bewegungsabläufe innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft erkennen. Weitere Untersuchungen zeigten reproduzierbare Tonusänderungen im Verlauf des menstruellen Zyklus (MARTIUS und GRUSON (26)).

Die unterschiedlichen Tonusregulationen in den beiden Zyklushälften erlaubten eine Unterteilung des geprüften Kollektivs in drei Reaktionsgruppen. Die Auswertung der Schreibdruckkurven offenbarte eine Symptomatik, die enge Beziehungen zwischen der psychomotorischen Ausgangssituation der drei Reaktionsgruppen und des dem Gynäkologen seit langem bekannten funktionellen Phänomens der genitalen Labilität leptosomer Frauen, der genitalen Stabilität pyknischer Frauen und der möglichen paradoxen Reaktion androider athletischer Frauen erkennen ließ. Somit lag es nahe, die Einwirkung der Ovulationshemmer auf den weiblichen Organismus und deren Verträglichkeit in ähnlicher Weise mittels der STEINWACHS'schen Schreibwaage an einem Kollektiv junger Frauen zu überprüfen.

Problemstellung

Nachdem der normale weibliche Zyklus typische, an die Zyklusphasen gebundene mikromotorische Veränderungen aufweist, gilt es zu klären,

1. welchen Einfluß nehmen die Ovulationshemmer auf die physiologischen mikromotorischen Tonusschwankungen im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus, und haben diese Beziehung zu den von MARTIUS und GRUSON gefundenen Veränderungen der drei Reaktions- bzw. Konstitutionsformen?
2. Besteht eine Beziehung zwischen den mikromotorischen Veränderungen und den von den Versuchspersonen geklagten Nebenerscheinungen?

3. Sind aus den Befunden Möglichkeiten zur Individualisierung der Medikation mit dem Ziel noch stärkerer Vermeidung von Nebenerscheinungen abzuleiten?

Versuchsanordnung

Die Versuche wurden mit der "verfeinerten mechanischen Schreibwaage" nach STEINWACHS durchgeführt. Da von vielen Autoren genaue technische Details der Waage beschrieben sind (JUNG (22), PANNIKE (29), FREISCHÜTZ (13)), sollen hier nur die wichtigsten Daten kurz zusammengefaßt werden.

Die Schreibwaage ist in einen Tisch eingelassen. Der Schreibdruck wird mittels eines parallelogrammartigen Hebelsystems von der vertikal beweglichen Schreibplatte auf einen Schreibhebel übertragen. Dieser überlange Hebelarm wurde in der Weise angebracht, daß sich Dreh- und Ansatzpunkt größtmöglich genähert sind. Auf diese Weise können feine und differenzierte Bewegungsabläufe registriert werden. Von der Schreibhebelspitze werden die Ausschläge durch elektrische Funkenschreibung auf eine Metallfolie eingeschmolzen. Das Folienband zieht mit einer konstanten Geschwindigkeit von 18mm/sec. vorbei. Die Eichung des Gerätes erfolgt einmal vor Versuchsbeginn und verstellt sich nachweislich nicht. Bei der verwendeten Eichung können maximal 700 g Druck aufgezeichnet werden, was sich als ausreichend erwies. Die Schreibdruckbewegungen werden etwa 70-fach vergrößert. Um die an verschiedenen Zyklustagen aufgenommenen Kurven derselben Person und die der verschiedenen Versuchspersonen untereinander vergleichen zu können, wurde das einfach zu schreibende Testwort "momom" gewählt. Es bietet den Vorteil sinn- und affektfrei zu sein und damit die Gewähr vom Großhirn unbeeinflusste Ergebnisse zu erzielen.

Die Versuchspersonen wurden jeweils in drei Stufen in den Versuchsablauf eingeführt:

1. in der Einübungsphase des Testwortes bis zum fließenden Schreiben,
2. in der Gewöhnungsphase an die veränderte, nachgebende Unterlage und

3. in der "testspezifischen psychischen Einstimmungsphase" (STEINWACHS), die der Gewöhnungsphase parallel läuft und in der sich die Versuchsperson psychisch abreagiert und sich Affektlage und Temperament in eine konstitutionsmäßig bestimmte Höhe einregulieren (JUNG). Erst die während der affektfreien dritten Phase geschriebenen Kurven gelangten zur Auswertung.

500 Kurvenbänder, deren Aufzeichnung alle vier Tage und immer zur gleichen Tageszeit erfolgte, wurden von 22 gesunden, jungen, weiblichen Versuchspersonen gewonnen. Jede Person schrieb durchschnittlich 25 Kurvenbänder, die zur Erleichterung der synoptischen Kontrolle chronologisch und getrennt nach Versuchspersonen auf Kartons aufgeklebt wurden. Jedes Kurvenband enthielt mindestens 10 auswertbare Schreibdruckkurven. Um zunächst eine vergleichbare Ausgangssituation zu schaffen, wurde von jeder Versuchsperson während eines unbeeinflussten physiologischen Zyklus auf der Schreibwaage geschrieben. Diesem NORMZYKLUS wurde ein Zyklus während der Einnahme eines Ovulationshemmers, d.h. der HEMNZYKLUS, und der unmittelbar darauf folgende, wiederum unbeeinflusste Zyklus, gegenübergestellt. Im folgenden wird dieser letztere Zyklus mit Rücksicht auf die noch zu beschreibenden Befunde als REBOUNDZYKLUS bezeichnet.

Zur Technik der Kurvenauswertung.

Die Aussagekraft einer Schreibdruckkurve wird einerseits durch die einzelnen Kurvensymptome bestimmt. Andererseits ermöglicht die synoptische Betrachtung der Kurvenbänder,

die die Bewegungsabläufe im Gesamten erkennen lassen, eine Konstitutionstypisierung nach Pyknikern, Leptosomen und Athletikern (KRETSCHMER (24), STEINWACHS (32)).

Bei der synoptischen Betrachtung der Kurvenbänder des hier untersuchten Kollektivs zeigte sich wie bei JUNG (22) eine Häufung pyknischer und athletischer Konstitutionstypen, wie sie für ein weibliches Kollektiv im süddeutschen Raum typisch ist. In Zusammenarbeit mit G. SCHMITT (31) und F. DIEM (8), die hierüber in ihren Arbeiten berichten, konnten von den 22 Versuchspersonen, unter Berücksichtigung der für jede typischen Schreibdruckkurve im Normzyklus, 11 der pyknischen, 4 der leptosomen und 7 der athletischen Konstitutionsgruppe zugeordnet werden.

In Anlehnung an MARTIUS und GRUSON (26) (27), die einem Vorschlag von STEINWACHS gefolgt waren, berücksichtigt die symptomatische Kurvenauswertung lediglich die folgenden Symptome:

1. Schreibzeit in Sekunden
2. Zahl der Basisplateaus einer Schreibdruckkurve
3. Maximaler Druck am Anfang der Schreibdruckkurve in Gramm
4. Maximaler Druck am Ende der Schreibdruckkurve in Gramm
5. Maximale Amplitude in Gramm
6. Minimale Amplitude in Gramm
7. Mittlere Amplitude in Gramm
8. Zahl der Hemmungssymptome
9. Zahl der Enthemmungssymptome
10. Kurvenlabilität

Diese Symptome wurden an 10 Schreibdruckkurven eines jeden Kurvenbandes einzeln vermessen. Die errechneten Durchschnittswerte ergaben die für das betroffene Kurvenband typischen Symptomwerte. Ein Vergleich verschiedener Kurvenbänder zeigte sehr bald, daß die aussagekräftigsten Unterschiede bei den Höhenschwankungen der Schreibdruckkurven in Grammwerten lagen. Da diese (Symptome 3, 4, 5, 6 und 7) sich synchron verhielten und sehr gut miteinander korrelierten, wurde das Symptom 4, d.h. der maximale Druck am Ende der Schreibdruckkurve, der sog. "maximale Enddruck", als repräsentativ angesehen und für die Darstellung der Ergebnisse herangezogen.

Die an verschiedenen Tagen des Zyklus geschriebenen Kurvenbänder ergaben jeweils maximale Enddruckwerte, die in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Follikelsprungs entweder in der ersten oder in der zweiten Zyklusphase auftraten. Der Zeitpunkt des Follikelsprungs ergab sich aus den gleichzeitig geführten Basaltemperaturkurven. Bei den anovulatorischen Zyklen wurden die letzten 14 Tage des Zyklus als der zweiten Zyklushälfte zugehörig angesehen. Es war nun möglich, für jeden Zyklus einen ersten und einen zweiten Phasendurchschnittswert des maximalen Enddrucks zu errechnen. Diese Zyklusphasendurchschnittswerte wurden bei jeder Versuchsperson für drei Zyklen, nämlich den Normzyklus, den Hemmzyklus und den Reboundzyklus, ermittelt. Nachdem die synoptische Betrachtung der Kurvenbänder eine Unterteilung des Kollektivs in die drei Konstitutionsgruppen zuließ, konnten die Zyklusphasendurchschnittswerte gruppenmäßig geordnet werden. Hieraus

ergaben sich die Zyklusphasendurchschnittswerte der Konstitutionsgruppen für ihre jeweiligen Norm-, Hemm- und Reboundzyklen.

Die Testpräparate

Die Hemmzyklen wurden durch Einnahme von ANOVLAR (Schering) bei 14, von ACONCEN (Merck) bei 8 und von ESTIRONA (Lilly) bei 11 Versuchspersonen (DIEM (8)) erzielt.

Die Einphasenhemmer bestehen aus je einer östrogenen und einer gestagenen Komponente:

Anovlar: 21 Tabletten á 0,05 mg Äthynylöstradiol
+ 4,0 mg Äthynylnortestosteron-
azetat

Aconcen: 21 Tabletten á 0,1 mg Mestranol
+ 3,0 mg Chlormadinonazetat

Sie werden in gleichbleibender Dosierung von 1 Tablette
täglich vom 5. bis 26. Zyklustag eingenommen.

Der Zweiphasenhemmer besteht aus einem Östrogen, dem lediglich in den letzten Tagen des Zyklus ein Gestagen beigegeben wird.

Estirona: 15 Tabletten á 0,08 mg Mestranol (weiß)
5 Tabletten á 0,08 mg Mestranol
+ 2,0 mg Chlormadinonazetat
(orange)

Vom 5. bis 19. Zyklustag wird täglich eine weisse Tablette, vom 20. bis 24. Zyklustag täglich eine orange Tablette eingenommen.

Versuchsergebnisse mit Einphasen-Ovulationshemmern

Die konstitutionsgebundenen mikromotorischen Reaktionsformen im sog. Normzyklus.

MARTIUS und GRUSON (26) (27) konnten feststellen, daß die mikromotorischen Tonusregulationen bei jungen Mädchen im geschlechtsreifen Alter in Abhängigkeit vom normalen Menstruationszyklus z.T. erheblichen Schwankungen unterworfen sind. Zur Auswertung und Deutung ihrer Befunde war es notwendig, das Kollektiv in drei verschiedene Reaktionsformen im Zyklus zu unterteilen. GRUSON (16) beschreibt diese:

Bei der ersten Reaktionsform (Leptosome) zeigt die Mittelwertkurve der Maximaldrucke einen deutlichen zweiphasischen Verlauf. Das Druckniveau ist relativ hoch, die Werte steigen nach der Menstruation steil an, sinken nach dem Follikelsprung stark ab, erreichen in der zweiten Zyklushälfte noch tiefere Werte und steigen vor der Menstruation wieder an.

Bei der zweiten Reaktionsform (Pykniker) lassen sich bei einem im allgemeinen sehr gleichmäßigen Verlauf keine wesentlichen Druckdifferenzen zwischen der ersten und der zweiten Zyklushälfte erkennen. Der Druck ist nur um 10 bis 20 g in der Follikelphase erhöht gegenüber der Corpus-Luteumphase. Das Druckniveau ist im ganzen relativ niedrig. Bei der dritten Reaktionsform (Athletiker) sinkt der Maximaldruck nach der Menstruation ab und steigt während und nach dem Follikelsprung wieder an, wobei es in der zweiten Zyklushälfte zu höheren Druckwerten als in der ersten kommt.

Anhand der von MARTIUS und GRUSON (16) (26) (27) veröffentlichten Verlaufskurven des maximalen Enddrucks konnten Zyklusphasendurchschnittswerte für jede dieser drei Reaktionsformen errechnet werden. Diese sind in der Abb. 1 den bei den hier vorliegenden Untersuchungen gewonnenen Zyklusphasendurchschnittswerten nach Konstitutionsgruppen geordnet gegenübergestellt. Die Tonusschwankungen von der ersten zur zweiten Zyklushälfte sind als Stufenbildungen zu erkennen. Bei den Leptosomen und den Pyknikern geht diese abwärts, bei den Athletikern aufwärts. Die Höhe der Stufenbildung, d.h. die Differenz zwischen den Zyklusphasendurchschnittswerten, ist wesentlich ausgeprägter bei den Leptosomen und den Athletikern als bei den Pyknikern. Das Druckniveau ist bei den von MARTIUS und GRUSON stammenden Ergebnissen im allgemeinen etwas höher, auch ist hier die Höhe der Stufen bei den Leptosomen und den Athletikern etwas größer. Nur bei den Leptosomen liegt das Druckniveau der jetzigen Untersuchungen tiefer, aber immer noch deutlich über dem der Pykniker. Ein besonderes Verhältnis der beiden Zyklushälften zueinander zeigt sich bei den Athletikern, die in der zweiten Zyklushälfte typischerweise einen höheren Zyklusphasendurchschnittswert aufweisen, sodaß man den Eindruck einer Umkehrung oder Inversion der für die Leptosomen und für die Pykniker typischen Druckverhältnisse erhält.

Im wesentlichen läßt sich eine auffällige Übereinstimmung der Reaktionsformen für jede der drei Konstitutions-

gruppen feststellen. Die hier beschriebenen Untersuchungen bestätigen also die Ergebnisse von MARTIUS und GRUSON, sodaß die konstitutionelle Grundlage für die beobachteten mikromotorischen Tonusschwankungen gesichert war.

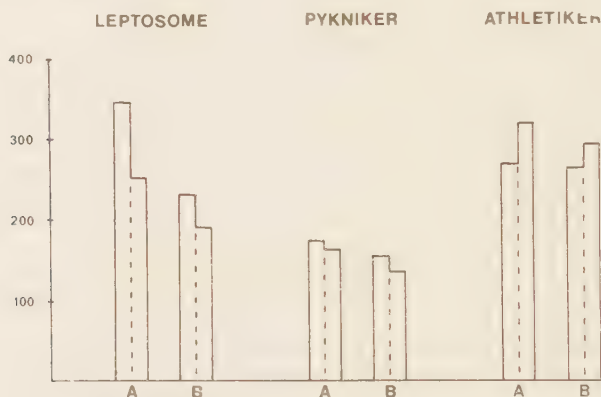


Abb. 1: Die Konstitutionsgebundenheit der mikromotorischen Reaktionsformen im Normzyklus.

Die in der jeweiligen Konstitutionsgruppe nebeneinanderstehenden Säulen dienen dem Vergleich der bei den hier vorliegenden Untersuchungen gewonnenen Zyklusphasendurchschnittswerten (B) mit den von MARTIUS u. GRUSON beschriebenen konstitutionsgebundenen Reaktionsformen (A). Jede Säule zeigt eine Stufe, die die Differenz zwischen den Phasendurchschnittswerten der 1. und der 2. Zyklushälfte darstellt.

Die Zyklusphasendurchschnittswerte der Normzyklen.

Da die Zyklusphasendurchschnittswerte der Normzyklen des hier untersuchten Kollektivs als Ausgangswerte für die im Folgenden beschriebenen mikromotorischen Tonusveränderungen unter dem Einfluß der Ovulationshemmer in den sog. Hemmzyklen dienen, sind sie nach Konstitutionsgruppen getrennt in Abb. 2 nochmals dargestellt.

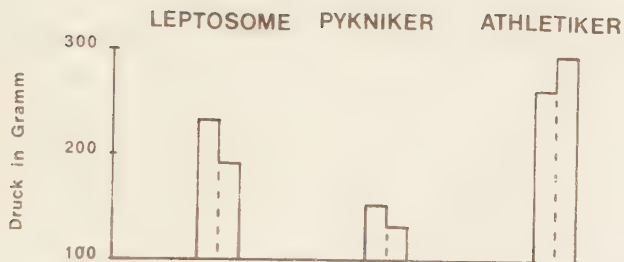


Abb. 2: Die Zyklusphasendurchschnittswerte der Normzyklen.

Bei den Leptosomen beträgt der Zyklusphasendurchschnittswert der ersten Hälfte des Normzyklus 232 g, um in der zweiten Zyklushälfte um 41 g auf 191 g abzufallen.

Die Werte des Normzyklus der Pykniker liegen wesentlich unter denen der Leptosomen. Sie zeigen in der ersten Zyklushälfte Werte von 154 g und in der zweiten Hälfte von 135 g, ein Abfall also von 19 g.

Der Normzyklus der Athletiker zeigt in der ersten Zyklushälfte den verhältnismäßig hohen Wert von 262 g, der sich, im Gegensatz zu den Leptosomen und den Pyknikern, in der zweiten Zyklushälfte um 31 g auf 293 g erhöht.

Der Einfluß der Einphasen-Ovulationshemmer auf die physiologischen mikromotorischen Tonusschwankungen im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus.

Die Kontrolle der mikromotorischen Tonusregulationen unter der Medikation mit Einphasen-Ovulationshemmern zeigte typische Veränderungen, die im Hemmzyklus wie auch im Reboundzyklus der jeweiligen Konstitutionsgruppe sichtbar werden. Einmal sind deutliche Veränderungen des allgemeinen Niveaus der Zyklusphasendurchschnittswerte der Hemmzyklen wie auch der Reboundzyklen zu erkennen. Diese Tonusänderungen fallen unterschiedlich aus, sind aber typisch für jede Konstitutionsgruppe. Zum anderen kommt es bei allen Konstitutionsgruppen zu einer Veränderung des Verhältnisses der Zyklusphasendurchschnittswerte zueinander, d.h. zu einer Umkehrung oder Inversion der dem Normzyklus eigenen Verhältnisse.

Die Verabreichung von Einphasenhemmern erzeugt also im wesentlichen zwei mikromotorische Effekte, nämlich die Tonusänderung und die Inversion.

In der Tab. 1 (s.Seite 47) sind die Zyklusphasendurchschnittswerte des maximalen Enddrucks in Gramm im Verlauf der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen für die verschiedenen Konstitutionsgruppen angegeben. Die Tonusänderungen sind hier in Form von Differenzwerten ersichtlich, die folgenden Abbildungen (Abb. 3, 4, 5) lassen jedoch den Einfluß der Einphasenhemmer auf die Mikromotorik der verschiedenen Konstitutionsgruppen besser erkennen.

Der Einfluß der Einphasen-Ovulationshemmer auf die Leptosomen.

Abb. 3 zeigt die Zyklusphasendurchschnittswerte der Leptosomen während der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen.

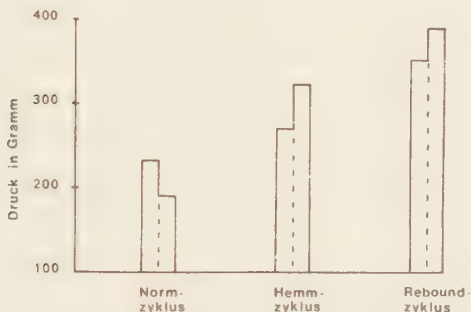


Abb.3: Der Einfluss der Einphasen-Ovulationshemmer auf die LEPTOSOMEN anhand der Zyklusphasendurchschnittswerte der Hemm- und Reboundzyklen.

Die Abb. 3 zeigt, daß der Hemmzyklus unter dem Einfluß der Einphasenhemmer eine erhebliche Steigerung des allgemeinen Druckniveaus gegenüber dem Normzyklus aufweist und daß diese im Reboundzyklus noch ausgeprägter ist. Diese Tonussteigerung erfaßt die Zyklusphasendurchschnittswerte beider Zyklushälften, jedoch erfährt die zweite Zyklushälfte die größeren Tonusveränderungen. Ausgehend von den Zyklusphasendurchschnittswerten des Normzyklus (232 g, 191 g) kommt es in der ersten Hälfte des Hemmzyklus zu einem Anstieg um 38 g auf 270 g und

in der zweiten Zyklushälfte zu einer Steigerung um 131 g auf 322 g. Ein weiterer Druckanstieg erfolgt im Reboundzyklus, indem der Phasenwert der ersten Zyklushälfte von 270 g um 80 g auf 350 g ansteigt, während der Wert der zweiten Hälfte von 322 g um 68 g auf 390 g weiter zunimmt. Da die Tonussteigerung hauptsächlich die zweiten Zyklushälften des Hemm- und des Reboundzyklus erfaßt, entsteht der Eindruck einer Umkehrung der mikromotorischen Situation der Zyklusphasen im Vergleich zum Normzyklus. Während der Normzyklus eine Differenz zwischen den beiden Zyklusphasendurchschnittswerten von 41 g zugunsten der 1. Zyklushälfte aufweist, findet sich im Hemmzyklus eine Differenz von 52 g und im Reboundzyklus eine von 40 g zugunsten der 2. Zyklushälften.

Bei den Leptosomen erfolgt somit unter dem Einfluß der Einphasenhemmer eine erhebliche Steigerung der Tonuswerte in den Hemm- und Reboundzyklen, die zusätzlich infolge der stärkeren Beeinflussung der zweiten Zyklushälfte, eine Inversion der Zyklusphasen erkennen lassen.

Der Einfluß der Einphasen-Ovulationshemmer auf die Pykniker.

Abb. 4 zeigt die Zyklusphasendurchschnittswerte der Pykniker während der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen. Der Hemmzyklus weist unter dem Einfluß der Einphasenhemmer gegenüber dem Normzyklus nur eine geringe Steigerung des allgemeinen Druckniveaus auf, das im Reboundzyklus kaum weiter zunimmt. Diese Tonussteigerung erfaßt die Phasendurchschnittswerte beider Zyklushälften. Im

Hemmzyklus erfährt die zweite Zyklushälfte die größere Tonusveränderung, während der Reboundzyklus durch eine größere Druckerhöhung in der ersten Zyklushälfte ausgezeichnet ist.



Abb. 4: Der Einfluss der Einphasen-Ovulationshemmer auf die PYKNIKER anhand der Zyklusphasendurchschnittswerte der Hemm- und Reboundzyklen.

Ausgehend von den Zyklusphasendurchschnittswerten des Normzyklus (154 g, 135 g) kommt es in der ersten Hälfte des Hemmzyklus zu einem Anstieg um 29 g auf 183 g und in der zweiten Zyklushälfte zu einer Steigerung um 47 g auf 192 g. Ein weiterer Druckanstieg erfolgt im Reboundzyklus, indem der Phasenwert der ersten Zyklushälfte von 183 g um 20 g auf 203 g ansteigt, während der Wert der zweiten Hälfte von 192 g um 2 g auf 194 g minimal zunimmt. Da die Tonussteigerung hauptsächlich die zweite Hälfte des Hemmzyklus erfaßt, kann für den Hemmzyklus eine Inversion festgestellt werden. Diese erstreckt sich

jedoch nicht auf den Reboundzyklus, der wiederum die Phasenverhältnisse des Normzyklus aufweist. Während der Normzyklus eine Differenz zwischen den beiden Zyklusphasendurchschnittswerten von 9 g und der Reboundzyklus eine solche von 9 g zugunsten der ersten Zyklushälfte zeigt, findet sich im Hemmzyklus eine Differenz von 9 g zugunsten der zweiten Zyklushälfte. Bei den Pyknikern erfolgt somit unter dem Einfluß der Einphasenhemmer eine geringe Steigerung der Tonuswerte in den Hemm- und Reboundzyklen. Die zusätzlich beobachtete Inversion im Hemmzyklus bleibt im Reboundzyklus nicht erhalten.

Der Einfluß der Einphasen-Ovulationshemmer auf die Athletiker.

In Abb. 5 sind die Zyklusphasendurchschnittswerte der Athletiker während der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen dargestellt.

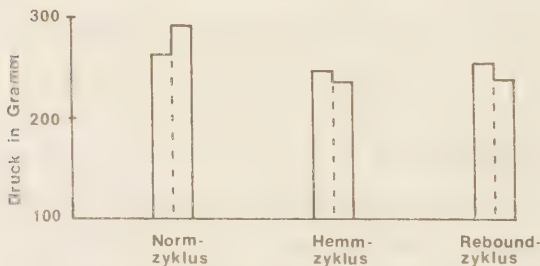


Abb. 5: Der Einfluss der Einphasen-Ovulationshemmer auf die ATHLETIKER anhand der Zyklusphasendurchschnittswerte der Hemm- und Reboundzyklen.

Der Hemmzyklus zeigt unter dem Einfluß der Einphasenhemmer eine deutliche Senkung des allgemeinen Druckniveaus gegenüber dem Normzyklus. Im Reboundzyklus besteht diese Drucksenkung weiter. Die Zyklusphasendurchschnittswerte beider Zyklushälften werden von dieser Tonussenkung erfaßt, jedoch ist sie in der zweiten Zyklushälfte jeweils deutlicher ausgeprägt.

Ausgehend von den Zyklusphasendurchschnittswerten des Normzyklus (262 g, 293 g) kommt es in der ersten Hälfte des Hemmzyklus zu einer Senkung um 16 g auf 246 g und in der zweiten Zyklushälfte zu einem Abfall um 59 g auf 234 g. Im Reboundzyklus bleibt die im Hemmzyklus bewirkte Tonussenkung im wesentlichen erhalten. Ein nur minimaler Tonusanstieg von 6 g in der ersten und von 2 g in der zweiten Zyklushälfte ist zu vermerken. Da die Tonussenkung hauptsächlich die zweiten Zyklushälften des Hemm- und des Reboundzyklus erfaßt, kommt es zu einer Verschiebung der Phasenverhältnisse und somit zur Inversion der Hemm- und Reboundzyklen im Vergleich zum Normzyklus. Während der Normzyklus eine Differenz zwischen den beiden Zyklusphasendurchschnittswerten von 31 g zugunsten der zweiten Zyklushälfte aufweist, findet sich im Hemmzyklus eine Differenz von 12 g und im Reboundzyklus eine von 16 g zugunsten der ersten Zyklushälften.

Bei den Athletikern erfolgt somit unter dem Einfluß der Einphasenhemmer eine erhebliche Senkung der Tonuswerte in den Hemm- und Reboundzyklen, die zusätzlich infolge der stärkeren Beeinflussung der zweiten Zyklushälfte, eine Inversion der Zyklusphasen erkennen lassen.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse mit Einphasenhemmern.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Einphasen-Ovulationshemmer einen ausgeprägten Einfluß auf die mikromotorischen Tonusschwankungen im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus nehmen. Es kommt zu einer erheblichen Beeinflussung der Tonuslage, die sich bei den Leptosomen und den Pyknikern durch eine Vermehrung der mikromotorischen Enthemmung und eine Tonussteigerung, bei den Athletikern durch eine Tonussenkung mit Hemmungszunahme im Sinne einer Dämpfung der Erregungsabläufe offenbart. Bei dieser Einwirkung auf die Tonusregulierung im Verlauf des Zyklus ist es im wesentlichen die zweite Zyklushälfte, die die größere Veränderung erfährt. Hier kommt es bei den Leptosomen und Pyknikern zu auffälligen Tonussteigerungen, bei den Athletikern hingegen zu einer signifikanten Dämpfung, sodaß sich das Verhältnis der zweiten zur ersten Zyklusphase so verändert, daß man von einer Inversion der Zyklusphasen zueinander sprechen kann.

Die Verlaufsform der Zyklusphasen während der Hemmzyklen zeigt eine Abhängigkeit von der mikromotorischen Situation der Normzyklen und ist typisch für die entsprechende Konstitutionsgruppe. Die zyklusphasische Beeinflussung der Mikromotorik der Pykniker ist im wesentlich geringerem Maße als bei den Leptosomen und den Athletikern erkennbar, eine Tatsache, die einer größeren funktionellen Stabilität dieser Patienten entspricht. Schon die mikromotorische Ausgangssituation der Leptosomen und der Athletiker ließ ihnen viel stärkeren Einfluß der Ovulationshemmer erwarten,

was sich in auffälliger Weise bestätigte.

Weiterhin muß das Fortbestehen der mikromotorischen Veränderungen in den Reboundzyklen nach Absetzen der Ovulationshemmer als ein bemerkenswertes Phänomen angesehen werden. Bei dieser Nachwirkung der Ovulationshemmer handelt es sich nicht um ein direktes, sondern um ein indirektes über das Zwischenhirn erfolgendes Geschehen (s.u.).

Ergebnisse von Untersuchungen mit einem Zweiphasen-Ovulationshemmer.

In einer gleichartig angelegten Untersuchungsreihe wurde der Einfluß eines Zweiphasenhemmers auf den Zyklus von 11 Versuchspersonen, von denen 3 der leptosomen, 3 der athletischen und 5 der pyknischen Konstitutionsgruppe angehörten, überprüft. Zur Anwendung kam das Präparat Estirona der Firma Lilly (DIEM (8)).

Ausgehend von vergleichbaren Zyklusphasendurchschnittswerten der Normzyklen zeigte sich nach Verabreichung des Zweiphasenhemmers bei den Leptosomen und bei den Pyknikern eine erhebliche Steigerung des Druckniveaus in beiden Zyklushälften. Die Differenz zwischen den beiden Zyklushälften im Hemmzyklus vergrößerte sich dabei stark. Bei den Athletikern hingegen ließen die Zyklusphasendurchschnittswerte im Hemmzyklus eine auffällige Tonussenkung in beiden Zyklushälften erkennen. Bemerkenswert ist, daß bei allen Konstitutionsgruppen die Beeinflussung der ersten und der zweiten Zyklushälften mehr oder weniger in gleichem Maße stark erfolgte, sodaß das Verhältnis der

Zyklusphasendurchschnittswerte zueinander trotz erheblicher Tonusveränderungen erhalten blieb.

Im Gegensatz zu den Einphasenhemmern konnte also für den Zweiphasenhemmer kein Inversionseffekt beobachtet werden.

Die unterschiedlichen Auswirkungen der Zwei- und Einphasenhemmer für jede Konstitutionsgruppe sind in der Abb. 6 dargestellt. Die an die konstitutionelle Ausgangssituation gebundenen Verlaufsformen werden verglichen.

Auch für den Zweiphasenhemmer konnte eine nachträgliche Einwirkung auf den Reboundzyklus mit Erhaltung der Veränderungen des Hemmzyklus festgestellt werden.

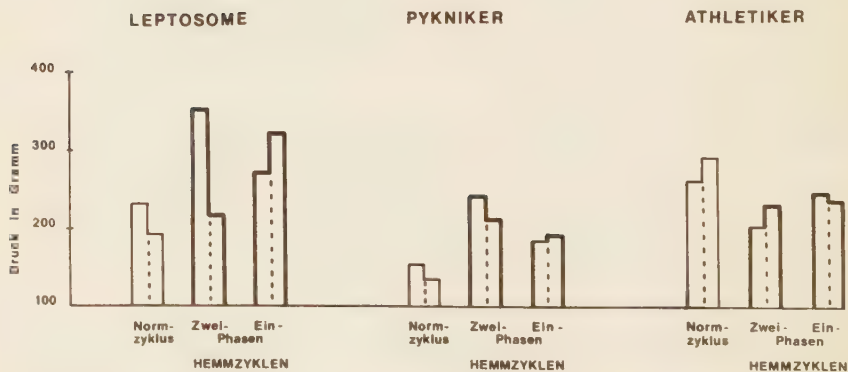


Abb.6: Die unterschiedliche Beeinflussung der Zyklusphasen durch Ein- bzw. Zweiphasenhemmer nach Konstitutionstypen.

Der Einfluß, den die Ein- und Zweiphasenhemmer auf die physiologischen mikromotorischen Tonusschwankungen im Verlauf des weiblichen Menstruationszyklus nehmen, sind also unterschiedlich. Die Einphasenhemmer erzielen im Hemmzyklus eine Umkehrung der dem Normzyklus eigenen Druckverhältnisse, während die Zweiphasenhemmer einen solchen Inversionseffekt vermissen lassen. Die Frage nach einem differenten Wirkungsmechanismus dieser Ovulationshemmer soll im weiteren besprochen werden.

Untersuchung der Verträglichkeit der Ovulationshemmer im Lichte der Konstitutionstypen.

Die Verträglichkeit der Ovulationshemmer wurde einmal für die Einphasenhemmer an 22 Versuchspersonen, von denen 4 der leptosomen, 7 der athletischen und 11 der pyknischen Konstitutionsgruppe angehörten, und zum zweiten für den Zweiphasenhemmer an 11 Versuchspersonen, von denen 3 der leptosomen, 3 der athletischen und 5 der pyknischen Konstitutionsgruppe zugeordnet waren, geprüft. Bei den Versuchspersonen handelte es sich um junge, gesunde, geschlechtsreife Frauen, die sich freiwillig für den Versuch zur Verfügung stellten. Eine genaue Zyklusanamnese mit Überprüfung der Basaltemperatur ergab, daß 13 Frauen einen normalen Zyklusablauf aufwiesen. Bei den anderen 9 Frauen lag ein gestörter Zyklusablauf vor, 5 davon zeigten anovulatorische Zyklen.

Die Hemmzyklen

Die Beschwerden, die bei der Gabe von Ein- oder Zweiphasennemmern auftraten, wurden genau festgehalten. Abgesehen von den bekannteren Nebenerscheinungen ("Spotting", Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Appetits- und Gewichtsänderungen, Oedemen, Unterleibsbeschwerden, Harndrang, Mastodynie, Brustspannen und Hautausschlägen) wurden besonders psycho-vegetative Beschwerden wie Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche, Nervosität, Reizbarkeit, Depressionen, Traumneigung und Arbeitsleistung registriert.

In der Gruppe der 22 Versuchspersonen, die die Einphasenhemmer einnahmen, fielen die Athletiker durch eine ausgesprochene Häufung der Beschwerden auf. Von 7 Athletikern hatten 5 eine starke Mastodynie mit Brustspannen, 5 starke Übelkeit, 3 "Spotting", 3 Kopfschmerzen und Schwindel und 3 krampfartige Unterleibsbeschwerden mit Harndrang. 6 von 7 Athletikern gaben eine erhebliche Beeinträchtigung ihres psychischen Zustandes inform von Müdigkeit, Depressionen, Nervosität usw. an. Dieses letztere fiel besonders auf, da keine einzige der 22 Versuchspersonen, obwohl 13 über Dysmenorrhoe und 12 über prämenstruelle Spannung verschiedenen Grades geklagt hatten, eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens vor Einnahme der Tabletten angegeben hatte.

Die Tab. 2 (s.Seite 48) zeigt die Verträglichkeit der Ein- und Zweiphasenhemmer nach Konstitutionstypen. Zusammenfassend

kann gesagt werden, daß bei den Einphasenhemmern 6 von 7 Athletikern, 2 von 4 Leptosomen und 3 von 11 Pyknikern eine schlechte Verträglichkeit erkennen ließen.

Von 11 Versuchspersonen, die den Zweiphasenhemmer einnahmen, mußten 2, eine Leptosome und eine Athletikerin, das Präparat wegen starker Unverträglichkeit absetzen. 3 weitere Versuchspersonen gaben starke Beschwerden an, während 6 von 11 Personen den Zweiphasenhemmer gut vertrugen. Wiederum war zu erkennen, daß die Athletiker und die Leptosomen die Ovulationshemmung schlechter als die Pykniker tolerieren. Schlechte Verträglichkeit fand sich bei 2 von 3 Athletikern, bei 2 von 3 Leptosomen und, im Gegensatz hierzu, bei nur 1 von 5 Pyknikern.

Berücksichtigt man beide Ovulationshemmer bezüglich der beobachteten Unverträglichkeit, so zeigt sich, daß eine schlechte Verträglichkeit bei 8 von 10 Athletikern (etwa 80 %), bei 4 von 7 Leptosomen (etwa 60 %) und bei 4 von 16 Pyknikern (etwa 25 %) vorlag. Bei weitem die beste Verträglichkeit der Ovulationshemmer fand sich also bei den Pyknikern (Tab. 2).

Weiterhin wurde beobachtet, daß 3 Personen weder die Ein- noch die Zweiphasenhemmer vertrugen, hierbei handelte es sich um eine Leptosome und zwei Athletiker. Andererseits zeigten 2 Personen (eine Leptosome und eine Pyknika) dem Einphasenhemmer gegenüber gute Verträglichkeit, während sie den Zweiphasenhemmer nur schlecht vertrugen. In

einem Fall einer Pyknika war das Gegenteil festzustellen. Nach schlechter Verträglichkeit des Einphasenhemmers wurde der Zweiphasenhemmer gut toleriert.

Die Reboundzyklen.

Während der Reboundzyklen fühlten sich alle Versuchspersonen wieder so wohl, wie vor der Gabe der Ovulationshemmer. Der Reboundzyklus war im Durchschnitt um 6 Tage gegenüber der Norm von 28 Tagen verlängert (bei den Leptosomen um 3 Tage, bei den Athletikern um 6 Tage und bei den Pyknikern um 7 Tage). Bei 16 von 19 Frauen konnten Ovulationen mittels der Basaltemperaturkurve im Reboundzyklus nachgewiesen werden. Bei 3 vorher anovulatorischen Frauen (eine Leptosome und zwei Pyknika) kam es jetzt zum Follikelsprung, zwei vorher ovulierende Frauen (eine Leptosome und eine Athletikerin) zeigten jetzt keine Ovulation, während in einem Fall einer Pyknika vorher wie nachher keine Ovulation festzustellen war. Bei den Frauen mit ursprünglich gestörtem Zyklus kam es in vier Fällen zu einer Besserung der Zyklusabläufe. Eine Verschlechterung der Dysmenorrhoe wurde bei zwei Frauen, die früher eine rezidivierende Salpingitis durchgemacht hatten, beobachtet.

Die Analyse der geklagten Beschwerden von 22 Versuchspersonen, die Einphasenhemmer, und 11 Personen, die Zweiphasenhemmer einnahmen, führte zu dem Schluß,

1. daß die klinisch beobachtete Unverträglichkeit der Ovulationshemmer eine auffällige Übereinstimmung mit

den durch synoptische Auswertung der Schreibdruckkurven bestimmten KRETSCHMER'schen Konstitutions-typen aufweist,

2. daß besonders die Athletiker, aber auch die Leptosomen, eine signifikant erhöhte Unverträglichkeitsrate den Ovulationshemmern gegenüber erkennen lassen, während sich die Pykniker durch weitgehend gute Verträglichkeit auszeichnen,
3. daß die Unverträglichkeit eines Einphasenhemmers die gute Verträglichkeit des Zweiphasenhemmers nicht ausschließt. Andererseits kann die schlechte Verträglichkeit des Zweiphasenhemmers durchaus mit einer guten Verträglichkeit eines Einphasenhemmers einhergehen. Eine Unverträglichkeit beider Ovulationshemmer wurde nur bei Athletikern und bei Leptosomen beobachtet.

Die Wirkungsweise der Ovulationshemmer.

Aufgrund der unterschiedlichen Beeinflussung der mikromotorischen Tonusregulierung im weiblichen Zyklus durch die Ein- und Zweiphasenhemmer ergab sich die Frage nach einem differenten Wirkungsmechanismus dieser Ovulationshemmer.

BICKENBACH (3) gelang es schon 1944, die Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau nachzuweisen. Erst die Synthetisierung von oralwirksamen Progestagenen durch DJERASSI (9) im Jahre 1954 erlaubte es PINCUS, ROCK, GARCIA sowie RICE-WRAY, PANIAGUA und

RODRIQUEZ (30) diese Substanzen erstmalig klinisch zu erproben und als Ovulationshemmer einzusetzen. Die Kombination der Progestagene mit einer geringen Östrogenmenge erzielte eine zuverlässige Ovulationshemmung bei anscheinend normalen, nebenerscheinungsarmen Menstruationszyklen. Die zyklische Verabreichung dieser Einphasenhemmer, besonders bei vorher anovulatorischen Frauen, kann nach Absetzen des Hemmers zu einem ovulatorischen Zyklus, der sich in größeren Untersuchungsreihen durch eine Häufung von Schwangerschaften auszeichnet, führen. Diese physiologische Aktivierung des nachfolgenden Zyklus wurde mit dem Begriff "rebound effect" erfaßt.

Daß auch Östrogene allein eine ausgeprägte ovulationshemmende Wirkung besitzen, zeigte sich u.a. an australischen Schafen, die steril geworden waren, weil sie sich von einer Kleesorte ernährten, die natürlicherweise ein starkes Östrogen (Genistein) enthält (DODDS (10)). Die Ovulationshemmung durch Östrogene nach der "Sequential- oder Zweiphasenmethode" (GOLDZIEHER (15), KAISER (23)) wurde mit der Einführung des Zweiphasenhemmers ESTIRONA verwirklicht. Hier wird dem Organismus in annähernd physiologischem Rhythmus nach einem Zweiphasenschema zunächst ein Östrogen und später kurzzeitig eine Östrogen-Gestagen-Kombination zugeführt. Damit unterscheidet sich Estirona in einem wesentlichen Punkt von der bisher üblichen Methode der hormonalen Ovulationshemmung, d.h. der täglichen Verabreichung einer Östrogen-Gestagen-Kombination während des ganzen Behandlungszyklus. Mit dem

Zweiphasenhemmer wird ein dem normalen Menstruationszyklus weitgehend entsprechender anovulatorischer Zyklus erzielt.

Zwar findet bei der zyklischen Verabreichung von Geschlechtshormonen tatsächlich eine Ovulationsunterdrückung statt, der Wirkungsmechanismus der verschiedenen Präparate ist jedoch wahrscheinlich nicht vollkommen gleich (TAUSK (34)).

Die zentrale Wirkung.

Von den meisten Autoren wird die zentrale Wirkung der zugeführten Hormone als für die Ovulationsunterdrückung bestimmend angesehen. Das Wechselspiel zwischen Gonadotropinen und Gonaden unterliegt denselben Gesetzmäßigkeiten, wie sie auch sonst zwischen hypophysären tropen Hormonen und Bestimmungsorganen bestehen. Diese unter dem Ausdruck "Feed-back Mechanismus" bekannt gewordene Beziehung besagt, daß einerseits das trope Hormon die Produktion des peripheren Wirkstoffs stimuliert, andererseits aber die Erhöhung des peripher gebildeten Hormons die Produktion des tropen Hormons selber drosselt. Diesem Rückkopplungsmechanismus ist ein zweiter Regulationskreis übergeordnet, in dem hypothalamische Zentren vermittels humoraler und neurohumoraler Faktoren direkten Einfluß auf die Hypophyse nehmen (Lit. bei APOSTOLAKIS (1)). Die hypothalamischen Zentren selber werden durch die Lokalwirkung östrogener Stoffe angesprochen (HARRIS (18)).

Einige Stoffe, die beim Menschen mit Sicherheit die Ovulation unterdrücken, wirken im Tierversuch zweifelsfrei auf das hypothalamisch-hypophysäre System ein. In verschiedenen Abschnitten des Hypothalamus werden mehrere Substanzen gebildet, die als Gonadotropinfreisetzer, Vorsekrete oder "releasing factors" bezeichnet werden. Sie fungieren als Reizüberträger über das Infundibulum oder über die POPA'schen Portalgefäße auf den Hypophysenvorderlappen. Die Ausschaltung bestimmter Regionen hat ergeben, daß neben den gonadotropinfördernden auch hemmende Regionen vorhanden sind (Lit. bei HALLER (17)).

Das hypothalamisch-hypophysäre System, auch "tropisches neurosekretorisches System" genannt, bildet einen Teil der dienzephalischen Organisationsstufe des vegetativen Nervensystems (MONNIER (28)), die das Zwischenhirn mit dem in enger Beziehung zur Hypophyse stehenden Hypothalamus umfaßt. Nebst anderer vegetativer Zentren im Zwischenhirn, wird hier auch ein "Sexualzentrum" angenommen, das als zentraler Angriffspunkt der vom Ovar gebildeten Steroide gilt. Nach HOHLWEG ist das Sexualzentrum im Tuber cinereum gelegen und stellt ein koordinatives, nicht völlig autonomes Zentrum dar. An dieser Zwischenhirnschaltstelle werden nervöse Reize auf das hormonelle System und hormonale Impulse auf das Nervensystem in intensiver Wechselbeziehung übergeleitet (BICKENBACH und DÖRING (4)).

Die zentrale Wirkung der Ovulationshemmer besteht in einer Hemmung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems. Die Primärwirkung liegt in einer Unterdrückung der Ovulation

durch Beeinflussung der Gonadotropinproduktion der Hypophyse. Die Sekundärwirkung auf das vegetative Nervensystem, vom Sexualzentrum ausgehend, zeigt sich in einer weitläufigen Beeinflussung vegetativer Funktionen.

Die primäre Wirkung der Ovulationshemmer auf die gonadotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens.

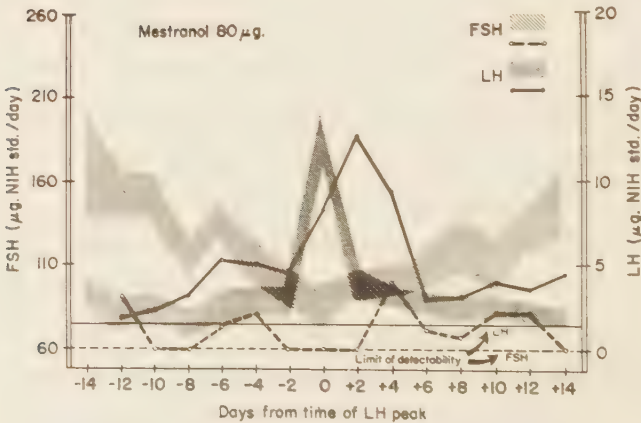
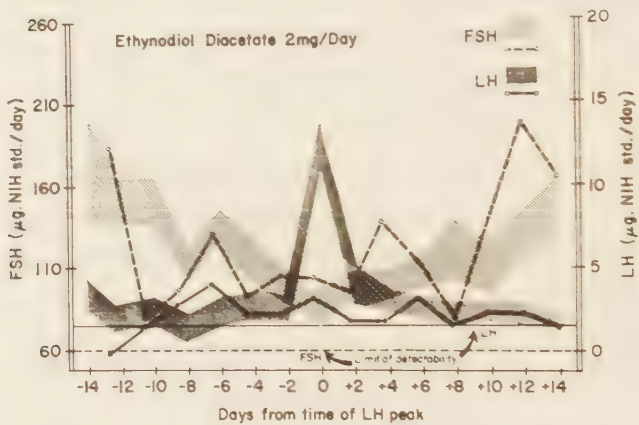
Die Gabe von Ovulationshemmern führt vielfach zu einer Reduzierung der Gesamtgonadotropinausscheidung der Hypophyse mit Beseitigung des intermenstruellen Gipfels (BUCHHOLZ (7)). Die Unterdrückung des von der LH-Produktion abhängigen intermenstruellen Gipfels ist möglicherweise jedoch nicht notwendig, um eine Ovulationshemmung zu bewirken. Eine Verringerung der FSH-Produktion mit Verschiebung des Quotienten FSH/LH kann genügen, um eine Anovulation zu erreichen (BROWN, FOTHERBY und LORAINE (6)). Weiterhin konnten STEVENS, VORYS und GOLDZIEHER (33) nachweisen, daß die FSH- und die LH-Produktion der Hypophyse in Abhängigkeit von den verabreichten exogenen Hormonen unterschiedlich reagiert. Wie Abb. 7 zeigt, führt die Gabe von Progestagenen wie Ethynodioldiazetat zu einer nur geringen Wirkung auf die FSH-Ausscheidung, während es gleichzeitig zu einer vollständigen Beseitigung des intermenstruellen LH-Gipfels kommt. Dieselbe Wirkung wird für Norethindron und für Norethynodrel beschrieben. Andererseits zeigt sich bei der Verabreichung von Oestrogenen wie Mestranol, daß die LH-Ausscheidung und der intermenstruelle LH-

Abb. 7

Die unterschiedliche Gonadotropinproduktion der Hypophyse bei Einwirkung verschiedener Ovulationshemmer.

(STEVENS, VORYS und GOLDZIEHER (33))

Die physiologische Schwankungsbreite der normalen FSH- und LH-Ausschüttung der Hypophyse ist entsprechend schraffiert.



Gipfel erhalten bleiben, während die FSH-Ausscheidung während des ganzen Zyklus stark gedrosselt wird.

FUKUSHIMA, STEVENS, GANTT und VORYS (14) stellen fest, daß sich die ovulationshemmende Wirkung der Östrogene grundsätzlich von der Wirkung der Östrogen-Gestagen Kombinationen unterscheidet. Sie sind der Meinung, daß die hemmende Wirkung des Östrogens auf die FSH-Ausschüttung die Reifung der Follikel so bremst, daß der intermenstruelle LH-Gipfel keine Ovulation auszulösen vermag. Diese Ergebnisse beweisen, daß Östrogene und Progestagene unterschiedliche Auswirkungen auf die Aktivität der Hypophyse beim Menschen aufweisen (GOLDZIEHER (15)).

Es kann also gefolgert werden, daß sich die zentrale Wirkung der Einphasenhemmer, die in dieser Arbeit zur Anwendung kamen (z.B. Anovlar, das typischerweise eine Unterdrückung des intermenstruellen LH-Gipfels erzeugt), von der des Zweiphasenhemmers Estirona, der seine Hemmwirkung dem Mestranol verdankt, sehr wahrscheinlich unterscheidet. Es bietet sich also eine Möglichkeit, die unterschiedliche Beeinflussung der mikromotorischen Tonusregulierung im weiblichen Zyklus durch die Ein- und Zweiphasenhemmer zu erklären.

Die peripheren Effekte der Ovulationshemmer.

Obwohl die zentrale Wirkung allgemein als die entscheidende angesehen wird, werden die peripheren Effekte wenigstens als zusätzliche Faktoren bei der Ovulationshemmung be-

trachtet. Die Möglichkeit, daß die Ovulationshemmer auch die Fähigkeit des Ovarium, auf Gonadotropine zu reagieren, vorübergehend verringern, kann noch nicht ausgeschlossen werden.

Für die Einphasenhemmer werden zwei weitere periphere Effekte als zusätzliche Absicherung verleihende Wirkungsmechanismen diskutiert. Die in den letzten 10 Behandlungstagen beobachtete Rückbildung des Drüsenanteils des Endometrium verleiht zusätzlichen Schutz, während eine weitere Absicherung durch die vorzeitig erfolgenden, der Corpus luteum Phase entsprechenden Zervixschleimpfropfveränderungen mit Behinderung der Spermienwanderung gegeben scheint.

Diese letzteren peripheren Mechanismen und die damit verbundene zusätzliche Absicherung entfallen bei den Zweiphasenhemmern wegen der bei der Sequential Methode nachgeahmten physiologischen Verhältnisse (Lit. bei UFER (35)).

Die sekundäre Wirkung der Ovulationshemmer auf das vegetative Nervensystem.

Bei den Nebenwirkungen der Ovulationshemmer muß zwischen echter Unverträglichkeit der Substanz, z.B. im Magen-Darm-Trakt, und einer ungünstigen psychischen und vegetativen Reaktion auf Progestagene und Oestrogene (KAISER (23)) unterschieden werden. Die enge Verbundenheit der vegetativen Zentren untereinander läßt Auswirkungen an anderen Zentren zu, wenn das Sexualzentrum durch Ovulationshemmer beeinflusst wird. Diese sekundären Wirkungen erfolgen auf die Vitalzentren der Medulla oblongata, auf das autonome Nervensystem, auf die hypothalamischen Zentren und auf den Ablauf psychisch-nervöser Vorgänge.

Vitalzentren wie das Atem- und Kreislaufzentrum, die völlig selbständig sind, werden beeinflusst. BREHM (5) konnte feststellen, daß während der normalen lutealen Phase des Zyklus charakteristische Kreislaufveränderungen auftreten, nämlich Pulsverlangsamung in der Aorta, Pulsamplitudenvergrößerung und eine wesentliche Zunahme des Herzminutenvolumens. Unter dem Einfluß eines Einphasenhemmers sah er qualitativ gleichartige Veränderungen schon während der ersten Hälfte des künstlichen Zyklus, die aber in der zweiten Zyklushälfte nicht das normale Niveau erreichten. Diese Tatsachen entsprechen dem Umstand, daß diese Frauen schon während der ersten Zyklushälfte außer einem östrogenen auch einen progestativen Stoff erhalten und daß dieser auch während der zweiten Zyklushälfte in gleichem

Verhältnis mit einem östrogenen Stoff kombiniert ist. Die direkten parasymphatischen und sympathischen Verbindungen des autonomen Nervensystems zur Peripherie übermitteln steuernde Impulse des vegetativen Nervensystems zur Regulierung peripherer Funktionen. Hierzu gehört auch die Tonusregulierung der somatischen Muskulatur. KRETSCHMER (24) kommt in seiner Arbeit über den "Tonus als Konstitutionsproblem" zu dem Ergebnis, daß die Tonusregulierungen der willkürlichen Muskulatur, des vegetativen Systems und des psychischen Affektablaufs mehrfach in korrelativem Zusammenhang stehen. Auch zeigten Untersuchungen von STEINWACHS (32), daß bei vegetativen und endokrinen Störungen eine Änderung der Psychomotorik erfolgt.

Die Auswirkung auf andere hypothalamische Zentren, die wie das Sexualzentrum nicht völlig autonom sind, koordinative Aufgaben haben und der Abstimmung von Regulationen zur Erreichung komplexer Funktionsziele dienen, zeigt sich an dem thermogenetischen Effekt des Progesterons auf das Wärmezentrum. Auch die von den Zyklusphasen abhängige Pupillenweite und die hypothalamische Regulierung des Wasserhaushaltes sind gleichartige Effekte (BICKENBACH und DÖRING (4), DÖRING (11)). HESS, CANNON und HOFF (20) haben die besondere Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Regulierung der Funktionslage des Organismus herausgearbeitet. Hinsichtlich der Sexualfunktion hat das vegetative Nervensystem die Aufgabe, die Vorgänge, welche die individuelle Rhythmik in Gang halten, zu koordinieren und sie dem Gesamtorganismus anzupassen.

Im weiblichen Zyklus gibt es je nach dem Funktionsziel eine trophotrope und eine ergotrope Funktionslage. Die trophotrope, parasymphathikotone Funktionslage ist typisch für die Follikelphase, während die ergotrope, sympathikotone Funktionslage ein Charakteristikum der Corpus luteum Phase darstellt. Der rhythmische Wechsel der Funktionslage im Verlauf des normalen Menstruationszyklus bedeutet nicht, daß es sich um eine vegetative Funktionsstörung handelt (ARTNER (2)). Zu einer solchen kommt es erst dann, wenn auf bestimmte Reize nicht eine adäquate Antwort erfolgt, sondern die Reaktion darauf verstärkt oder vermindert ist. Das Auftreten der typischen Nebenerscheinungen bei der Gabe von Ovulationshemmern scheint wenigstens zum Teil einer solchen "inadäquaten Antwort" zu entsprechen. BICKENBACH und DÖRING (4) meinen, daß die künstliche Zufuhr von Sexualhormonen nicht selten einen recht gewaltsamen Eingriff in die Koordination der Funktionen darstellt, gegen den sich der Organismus mit Hilfe seiner regulatorischen Selbsthilfe wehrt. FERGUSON (12) stellt fest, daß der Rhythmus eine dem Vegetativum innewohnende Eigenschaft ist und daß die gegenseitige Wirkung bzw. Beeinflussung der Hormone der Einhaltung der individuellen vegetativen Rhythmik dient. Zu den von den Ovulationshemmern bewirkten Umstimmungen der Zyklusrhythmik kann auch die als "rebound effect" beschriebene Nachwirkung gezählt werden. Der dem vegetativen Nervensystem versetzte Reiz erzeugt eine intensivierte Funktionslage, die über den eigentlichen Stimulus hinaus andauert und die somit den Zyklus nach Ablauf der Ovulationshemmung beeinflussen kann.

Der Ablauf der psychisch-nervösen Vorgänge erfährt unter der Einwirkung von Ovulationshemmern Störungen, die zu einer Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens in Form von Depressionen, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche, Nervosität und Reizbarkeit führen können. Bei ähnlichen, im Zusammenhang mit endokrinen Krankheiten beobachteten psychopathologischen Auffälligkeiten handelt es sich nach HIPPIUS (21) in erster Linie immer um Antriebs-, Stimmungs- und Triebstörungen. Derartige Störungen sind auch typisch für die Pubertät und das Klimakterium.

Die Besprechung der Ergebnisse.

Die vorliegenden Untersuchungen hatten das Ziel, den Einfluß der Ovulationshemmer auf die Tonusregulationen in den Zyklusphasen näher zu beleuchten. Aus der klinischen Erfahrung heraus wurde von der Annahme ausgegangen, daß die Verabreichung von Ovulationshemmern konstitutionsmäßig gebundene Reaktionsformen ergeben würde. Dank der Einteilung des Kollektivs in Leptosome, Pykniker und Athletiker war es möglich, die unter dem Einfluß der Ovulationshemmer auftretenden Reaktionsformen für jede Konstitutionsgruppe zu definieren.

1. Die mikromotorischen Veränderungen der Zyklusphasen.

Die Zyklusphasendurchschnittswerte, die im Normzyklus eine wesentliche Übereinstimmung mit den von MARTIUS und GRUSON erarbeiteten Reaktionsformen aufwiesen, spiegelten in den Hemm- und Reboundzyklen einen ein-

deutigen Einfluß der Ovulationshemmer auf die Mikromotorik der Versuchspersonen wider.

Die verursachten Veränderungen verliefen quantitativ und qualitativ gruppeneinheitlich, wobei das unterschiedliche Ausmaß der Tonussteigerung bzw. Tonussenkung anhand der Zyklusphasendurchschnittswerte in Gramm bei den drei Konstitutionsgruppen im Verlauf der Hemm- und Reboundzyklen ein wesentliches Charakteristikum jeder Gruppe darstellt. Ein zweites, wesentliches Charakteristikum jeder Gruppe ist das Phänomen der Umkehrung (Inversion) der Zyklusphasendurchschnittswerte unter dem Einfluß der Einphasenhemmer, das nicht nur in den Hemmzyklen, sondern auch in den Reboundzyklen auftrat. Diese gruppenspezifischen Veränderungen des durchschnittlichen Schreibdrucks und die anhand der Zyklusphasendurchschnittswerte nachgewiesene gruppenspezifische Inversion der feinmotorischen Bewegungsabläufe erfolgt aufgrund einer Tonusänderung in der Peripherie, die eine Umstimmung bzw. Beeinflussung der zentralen Tonussteuerung erkennen läßt. Hierbei scheint der Grad der Tonussteigerung bzw. Tonussenkung ein Ausdruck der Größe des dem Vegetativum versetzten Reizes zu sein, während das Phänomen der Inversion auf eine Beeinträchtigung der vegetativen Rhythmik zurückzuführen ist.

Die zentrale Beeinflussung der Tonussteuerung erfolgt auf der Basis der zentralen Sekundärwirkung der zugeführten Einphasenhemmer, wobei die Art der Sekundärwirkung durch die Art des Reizes bestimmt wird. Die Verabreichung einer Östrogen-Gestagen Kombination vom 5. bis

26. Zyklustag bewirkt einen monophasischen, den Bedingungen der normalen lutealen Phase entsprechenden Zyklus. Der Dauerreiz der kombinierten Hormone erzielt schon in der ersten Hälfte des Hemmzyklus an die luteale Phase erinnernde Tonuswerte, die in der zweiten Zyklushälfte eine zunehmende Veränderung in der eingeschlagenen, zentral gesteuerten, konstitutionsbedingten Richtung der Funktionslage erfahren. Diese wird nicht, wie im Normzyklus, durch einen Gestagenstoß in der zweiten Zyklushälfte, einen gegenläufig wirksamen Reiz also, abfangen oder zurückgerufen. Im Vergleich zum Normzyklus kommt es somit zu einer Inversion der Zyklusphasen.

Daß die Ovulationshemmung durch die Ein- bzw. Zweiphasenmethode unterschiedliche Wirkungen erzeugt, zeigte sich in ihrer verschiedenartigen Beeinflussung der Gonadotropinausschüttung der Hypophyse. DIEM (8) konnte nachweisen, daß die Zweiphasenhemmer das Phänomen der Inversion vermissen lassen. Der Grad der Einwirkung auf die zentrale Tonusregulierung war jedoch wesentlich ausgeprägter als bei den Einphasenhemmern. Die bei dem Zweiphasenhemmer nachgeahmten physiologischen Zyklusverhältnisse und der gegenläufig wirksame Reiz des Gestagenstoßes in der zweiten Zyklushälfte bewirken auffällige Tonusveränderungen, die aber das im Normzyklus zwischen den Zyklusphasen bestehende Verhältnis im Hemmzyklus beibehalten. Die ausgeprägtere Beeinflussung des Tonus bei Verabreichung des Zweiphasenhemmers wird durch die alleinige Gabe des Östrogens zur Ovulationshemmung verursacht. Im Vergleich zu den Einphasen-

hemmern fehlt dem Östrogen hier die bremsende, den östrogenen Effekt zum Teil neutralisierende Einwirkung der Gestagene. Dies zeigt sich besonders bei einem Vergleich des Einphasenhemmers Aconcen und des Zweiphasenhemmers Estirona. Obwohl bei dem Zweiphasenhemmer die Mestranoldosis von 0,08 mg täglich geringer ist, erzeugt sie eine weit größere Beeinflussung der Zyklusphasendurchschnittswerte als die, an sich größere, im Aconcen enthaltene Mestranolmenge (0,1 mg). Die alleinige Gabe eines Östrogens bei den Zweiphasenhemmern stellt also einen größeren, tonusbeeinflussenden Reiz dar, das grundsätzliche Wechselspiel der Hormone wird jedoch im Zyklusverlauf beibehalten.

Den dosierbaren und bei den Ein- und Zweiphasenhemmern unterschiedlichen Reizen steht die konstitutionelle Funktionslage des Vegetativum gegenüber. Der vom Sexualzentrum gesteuerte zyklisch-biphasische Ablauf der Sexualfunktionen bewirkt rhythmisch wiederkehrende trophotrope und ergotrope Funktionslagen. Während man bei den Zweiphasenhemmern annehmen kann, daß sie einen Reiz auf die tonussteuernden Zentren setzen, der zwar die allgemeine Tonuslage beeinflußt, der aber nicht zu einer Störung des trophotropen-ergotropen Phasenrhythmus führt, scheint es, daß der von den Einphasenhemmern versetzte Reiz bei einer geringeren Beeinflussung der allgemeinen Tonuslage den trophotropen-ergotropen Phasenrhythmus erheblich stört. Im wesentlichen bewirken die Ovulationshemmer also eine Veränderung der zentralen Tonusregulierung, die konstitutionsmäßig erfolgt. Die Einphasenhemmer haben diesen Effekt

in geringerem Maße als die Zweiphasenhemmer, jedoch liegt der Hauptunterschied zwischen ihnen in der Tatsache, daß der Einphasenhemmer den dem Vegetativum eigenen Rhythmus stört, während der Zweiphasenhemmer diesen eher potenziert. Die Ähnlichkeit des Reboundzyklus mit dem Hemmzyklus entspricht der Eigenart des Vegetativum, einen einmal akzeptierten Rhythmus selbständig noch einige Zeit fortzuführen.

2. Die Nebenerscheinungen

Die unterschiedlichen Reaktionsformen der Konstitutionsgruppen ergeben sich aus einer konstitutionell unterschiedlichen allgemeinen Funktionslage des Vegetativum. Die Größe des den Ovulationshemmern entgegengebrachten Widerstandes spiegelt sich in den Zyklusphasendurchschnittswerten der einzelnen Konstitutionsgruppen wieder. Die erzwungene Umstellung stellt einen Eingriff dar, der besonders von den wenig duldsamen, labilen, heftig reagierenden Leptosomen und den zähflüssigen, paradox reagierenden Athletikern schlecht toleriert wird. Die stabile, auf unmittelbare Gegenregulation eingestellte Situation der Pykniker läßt auch in den Zyklusphasendurchschnittswerten keine übermäßigen Reaktionen erkennen.

Je heftiger die psychomotorische Reaktion aufgrund der beobachteten Zyklusphasendurchschnittswerte war, desto häufiger waren auch die geklagten Nebenerscheinungen. Die mikromotorischen Reaktionsformen der Leptosomen und der Athletiker und die gehäufte Angabe von Nebener-

scheinungen bei ihnen lassen auf besondere Schwierigkeiten bei der Anpassung an ungewohnte Reize schließen. Unverträglichkeitssymptome wie Nausea, Kopfschmerzen, Depressionen usw. stellen in den meisten Fällen eine Äußerung des zeitweilig überforderten vegetativen Nervensystems dar. Die Erfahrung, daß die von Ovulationshemmern bedingten Beschwerden sich im Verlauf von einigen Zyklen meistens völlig verflüchtigen, spricht dafür, daß sich das Vegetativum infolge des regelmäßig wiederkehrenden Reizes umstimmen läßt, und daß sich diese Umstimmung in Form einer Gewöhnung in Abhängigkeit von der konstitutionellen Anpassungsfähigkeit vollzieht. Das stark gehäufte Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen bei den Leptosomen und bei den Athletikern läßt bei diesen das Vorliegen einer gruppenspezifisch beschränkten Anpassungsfähigkeit wahrscheinlich erscheinen. Es ist daher umso verständlicher, daß HAUSER und SCHUBIGER (19) vor einer Bagatellisierung der Nebenwirkungen der Ovulationshemmer warnen.

Interessant ist die übermäßige mikromotorische Tonusschwankung unter dem Einfluß des Zweiphasenhemmers, die Hand in Hand mit ebenso übermäßig auftretenden Nebenerscheinungen ging, so daß das Präparat in zwei Fällen (einer Leptosomen und einer Athletikerin) abgesetzt werden mußte.

Die hormonelle Ovulationshemmung durch das Auftreten einer Schwangerschaft zeigt viele Parallelen mit den Einphasenhemmern. Nicht nur ähnelt sich die Symptomatik der Frühschwangerschaftsbeschwerden, sondern auch der für die Anpassung bzw. Gewöhnung erforderliche Zeitraum von 3-4 Monaten bzw. Zyklen.

Der Ausfall der normalen Östrogenphase des Zyklus unter dem Einfluß der Einphasenhemmer bewirkt psychisch-nervöse Störungen, die so typisch sind, daß KAISER (23) dazu sagt: "Die regelmäßige Einnahme von Gestagenen während des Intermenstruum beraubt die Frau ihrer Östrogenphase, d.h. der Phase, die mit maximalem seelischen und körperlichen Wohlbefinden verbunden ist". Diese Tatsache konnte anhand der mikromotorischen Inversion der Zyklusphasen im Hemmzyklus bestätigt werden.

3. Möglichkeiten zur Individualisierung der Medikation mit Ovulationshemmern

Die konstitutionell ausgerichteten mikromotorischen Untersuchungen ergaben typische Reaktionsformen bei der Verabreichung von Ovulationshemmern. Die auffälligsten mikromotorischen Veränderungen der Zyklusphasen traten bei den Leptosomen und bei den Athletikern auf. Die Pykniker zeigten die ausgeglichenste Reaktionsform. Die Nebenerscheinungen der Ovulationshemmer traten hauptsächlich bei den Athletikern, aber auch gehäuft bei den Leptosomen auf, während die Pykniker nur geringe Beschwerden klagten. Die gute Korrelation zwischen der Psychomotorik der einzelnen Konstitutionsgruppen und ihrer jeweiligen Verträglichkeit der Ovulationshemmer erlaubt den Schluß, daß bei der Verabreichung selbst von verschiedenartig wirksamen Ovulationshemmern die konstitutionsabhängige vegetative Funktionslage des Individuum für deren Verträglichkeit bestimmend ist.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen wäre es wünschenswert, eine Individualisierung der Medikation mit Ovulationshemmern anzustreben. Prinzipiell muß dabei gefordert werden, daß der unterschiedliche Wirkungsmechanismus und die damit verbundene unterschiedliche vegetative Umstellung bei der medikamentösen Antikonception Berücksichtigung findet.

Die klinische Verabreichung von Ovulationshemmern an Fykniker bietet wegen ihrer stabilen Funktionslage und den nur in geringem Maße auftretenden Nebenerscheinungen kein Problem in der Wahl zwischen Ein- und Zweiphasenhemmern. Lediglich der Gesichtspunkt, daß der Zweiphasenhemmer physiologische Gegebenheiten nachahmt, dürfte hier ausschlaggebend sein.

Anders verhält es sich jedoch bei den Athletikern und den Leptosomen. Diese vertragen den Zweiphasenhemmer wohl wegen der übermäßig auftretenden Tonusschwankungen nachweislich schlecht. Es dürfte daher ratsam sein, Athletiker und Leptosome primär mit Einphasenhemmern zu behandeln. Falls stärkere Nebenerscheinungen einen Wechsel des Präparates erforderlich machen sollten, käme vorzugsweise ein anderer Einphasenhemmer infrage, um den für diese Hemmer typischen Rhythmus zu erhalten. Der Wechsel von einem Einphasenpräparat auf den Zweiphasenhemmer, oder umgekehrt, ist aus vegetativer Sicht bei Leptosomen und Athletikern nicht ganz unbedenklich.

Während die Pykniker keine wesentliche Gewöhnungsphase durchmachen müssen, kann bei den Athletikern und den Leptosomen nicht vor Ablauf mehrerer Zyklen mit einer nebenerscheinungsfreien Ovulationshemmung gerechnet werden. Manche von ihnen

können selbst dann weder das eine, noch das andere Präparat gut tolerieren. Voraussetzung für eine Individualisierung der medikamentösen Antikonzeption ist die Bestimmung der Konstitutionszugehörigkeit der Patientin. Zweckmäßig hierfür wäre die Auswertung eines auf der STEINWACHS'schen Schreibwaage geschriebenen Kurvenbandes.

Zusammenfassung

Mit der mechanischen Schreibwaage wurden 22 gesunde weibliche Versuchspersonen auf Veränderungen der feinmotorischen Erregungsabläufe unter dem Einfluß von Ovulationshemmern untersucht. Aufgrund der individuellen feinmotorischen Eigenschaften im Normzyklus war es möglich das Kollektiv nach Konstitutionstypen in drei Gruppen, die auffällige Übereinstimmung mit den von MARTIUS und GRUSON erarbeiteten Reaktionsformen aufwiesen, zu unterteilen.

Die Beurteilung der einzelnen Zyklen und der Vergleich der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen der Konstitutionsgruppen miteinander erfolgte anhand von Zyklusphasendurchschnittswerten des maximalen Enddrucks der Schreibdruckkurven in Gramm.

Die zyklusgerechte Veraureichung von einphasigen Ovulationshemmern bewirkte signifikante mikromotorische Veränderungen der Phasen der gehemmten Zyklen, wie auch der darauffolgenden Reboundzyklen, die für jede Konstitutionsgruppe gleichartig verliefen. Zum einen zeigten sie eine eindeutige Steigerung bzw. Senkung der Tonuslage der peripheren feinmotorischen Bewegungsabläufe. Zum anderen konnte eine mikromotorische Inversion der Zyklusphasen als Ausdruck einer zentralen Beeinflussung der vegetativen Rhythmik festgestellt werden.

Gleichartige Untersuchungen von DIEM mit einem Zweiphasenhemmer wurden zum Vergleich herangezogen. Sie zeigten eine sehr ausgeprägte Steigerung bzw. Senkung der Tonuslage der peripheren feinmotorischen Bewegungsabläufe in den Hemm-

zyklen, ließen jedoch das bei den Einphasenhemmern beobachtete Inversionsphänomen vermissen. Auch für den Zweiphasenhemmer konnte die Konstitutionsabhängigkeit der Reaktionsformen bestätigt werden.

Die Befragung nach Nebenerscheinungen unter der Medikation mit Ovulationshemmern ergab eine deutliche Korrelation mit den beobachteten mikromotorischen Verlaufsformen der Konstitutionsgruppen. Die Pykniker zeigten die geringsten mikromotorischen Veränderungen und bewiesen ihre vegetative Stabilität durch ein Minimum an geklagten Beschwerden. Die Leptosomen fielen durch eine intensive Tonussteigerung auf, die mit erheblichen Beschwerden einherging. Die Athletiker reagierten paradox mit einer starken mikromotorischen Tonusverminderung, die von sehr ausgeprägten Nebenerscheinungen begleitet war.

Die Besprechung der Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Wirkungsmechanismus der Ein- und Zweiphasenhemmer führte zu dem Schluß, daß eine Individualisierung der Medikation mit Ovulationshemmern nach Konstitutionstyp zu einer noch stärkeren Vermeidung von Nebenerscheinungen bei der medikamentösen Antikonzeption beitragen könne.

Tabelle 1:

Die Zyklusphasendurchschnittswerte des maximalen Enddrucks in Gramm im Verlauf der Norm-, Hemm- und Reboundzyklen.

KONSTITUTIONS-GRUPPE	NORM-ZYKLUS	HEMM-ZYKLUS	DIFFERENZ ZU NORM-ZYKLUS	REBOUND ZYKLUS	DIFFERENZ ZU HEMM-ZYKLUS
----------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------	--------------------------

LEPTOSOME

1. Reaktionsform

4 Personen

1. Zyklushälfte	232	270	+ 38	350	+ 80
2. Zyklushälfte	191	322	+ 131	390	+ 68
Differenz	- 41	+ 52		+ 40	

PYKNIKER

2. Reaktionsform

11 Personen

1. Zyklushälfte	154	183	+ 29	203	+ 20
2. Zyklushälfte	135	192	+ 47	194	+ 2
Differenz	- 19	+ 9		- 9	

ATHLETIKER

3. Reaktionsform

7 Personen

1. Zyklushälfte	262	246	- 16	252	+ 6
2. Zyklushälfte	293	234	- 59	236	+ 2
Differenz	+ 31	- 12		- 16	

Tabelle 2:

Die Verträglichkeit der Ein- und Zweiphasenhemmer nach Konstitutionstypen.

Konstitutionstyp: LEPTOSOME PYKNIKER ATHLETIKER

EINPHASENHEMMER

22 Personen	4 Personen	11 Personen	7 Personen
Klinische	2 gut	8 gut	1 gut
Verträglichkeit	2 schlecht	3 schlecht	6 schlecht

ZWEIPHASENHEMMER

11 Personen	3 Personen	5 Personen	3 Personen
Klinische	1 gut	4 gut	1 gut
Verträglichkeit	2 schlecht	1 schlecht	2 schlecht

Beobachtete
Verträglichkeit
beider Ovulations-
hemmer

3 gut	12 gut	2 gut
4 schlecht	4 schlecht	8 schlecht

Anteil der schlechten
Verträglichkeit in % ~ 57 % ~ 25 % ~ 80 %

Literaturverzeichnis

1. APOSTOLAKIS, M. und
VOIGT, K.-D.: "Gonadotropine"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1965
2. ARTNER, J.: Das Amenorrhoeproblem in vegeta-
tiver Sicht.
Wiener Med. Wschr. 18/19 (1965)
380 - 388
3. BICKENEACH, W. und
FAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch
Progesteron bei der Frau.
Zbl. Gynäk. 68 (1944) 153
4. BICKENBACH, W. und
DÜRING, G.: Neurohormonale Regulation der
weiblichen Genitalfunktion.
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951) 504
5. BREHM, H.: Circulation, blood coagulation
and clinical observations during
hormonal suppression of ovulation.
Int. J. Fertil. 9:45 (1964)
6. BROWN, J.B.,
FOTHERBY, K. und
LORAIN, J.A.: The effect of norethisterone and
its acetate on ovarian and
pituitary function during the
menstrual cycle.
J. Endocr. 25, 331 (1962)

7. BUCHHOLZ, R.: Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und ICSH im mensuellen Zyklus. Zschr.ges.exper.Med. 128, 3:219 (1957)
8. DIEM, F.: Untersuchungen über die mikromotorischen Veränderungen während der Ovulationshemmung mit der Zweiphasenmethode. Inaug.Diss. München 1966
9. DJERASSI, C.,
MIRAMONTES, G.,
ROSENKRANZ, G. und
SANDHEIMER, F.: Synthesis of 19-nor-17a-ethinyl-testosterone and 19-nor-17a-methyl-testosterone. J.Amer.Chem.Soc. 76:4092 (1954)
10. DODDS, C.: Estrogen Metabolism J.Obst. & Gynaec. Brit.Emp. 66:792 (1959)
11. DÖRING, G.: Die extragenitalen zyklischen Veränderungen im Organismus der gesunden Frau. Habil.Schr. Tübingen 1952
12. FERGUSON, D.J.: "Circadian or Diurnal Rhythms" S. 190 - 235 Circadian Clocks. Ed. Jürgen Aschoff North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1962

13. FREISCHÜTZ, G.: Untersuchungen der Psychomotorik schwangerer Frauen und ihre Beziehungen zum Geburtsverlauf. Inaug.Diss. München 1957
14. FUKUSHIMA, M.,
STEVENS, V.C.,
GANTT, C.L. und
VORYS, N.: Urinary FSH and LH Excretion during the normal menstrual cycle. J.Clin.Endocr. 24:205 (1964)
15. GOLDZIEHER, J.W. und
RICE-WRAY, E.: "Oral Contraception" - Mechanism and Management. American Lecture Series No. 637 Charles C. Thomas, Springfield, 111. 1966
16. GRUSON, G.M.: Psychomotorische Untersuchungen während des Menstruationszyklus. Inaug.Diss. München 1960
17. HALLER, J.: "Ovulationshemmung durch Hormone" Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965
18. HARRIS, G.W.: 1. Das Zentralnervensystem und die endokrinen Drüsen. Triangel Dez. 1964
2. "Control of Ovulation" S. 56-74 Ed. C.A.Villee, Pergamon Press, London 1961
19. HAUSER, G.A. und
SCHUBIGER, V.: Nebenwirkungen der sog. "Ovulationshemmer". Therapiewoche 33:991 (1966)

20. HESS, W.R.,
CANNON, W.B. und
HOFF, F. zitiert in: Die vegetative Rhythmik der
geschlechtsreifen Frau und
ihre Störungen.
J.ARTNER, Wien, Mephana 1963
21. HIPPIUS, H.: Grundzüge der psychiatrischen
Systematik.
Therapeutische Berichte 2:80
(1965)
22. JUNG, E.: Psychomotorische Untersuchungen
bei Frauen außerhalb und inner-
halb der Schwangerschaft.
Inaug.Diss. München 1957
23. KAISER, R.: The Inhibition of Ovulation with
oral progestative Substances.
Int.J.Fertil. 1:87 (1964)
24. KRETSCHMER, E.: 1. "Körperbau und Charakter"
23/24. Auflage, Springer
Verlag 1961
2. Der Tonus als Konstitutions-
problem.
Z.Neur. 171:401 (1941)
25. MARTIUS, G.,
STEINWACHS, Fr. und
JUNG, E.: Untersuchungen über die distal-
motorischen Bewegungsabläufe
in der Schwangerschaft.
Z.menschl.Vererb.u.Konstit.-
Lehre 34, 533 (1958)
26. MARTIUS, G. und
GRUSON, G.M.: Die Tonusregulierungen in Ab-
hängigkeit vom Menstruations-
zyklus.
Z.menschl.Vererb.u.Konstit.Lehre
36, 205 (1962)

27. MARTIUS, G. und
GRUSON, G.M.: Psychomotorische Veränderungen
im Verlauf des Menstruations-
zyklus.
Arch.Gynäk. 192, 464 (1960)
28. MONNIER, M.: Physiologie und Pathophysiologie
des vegetativen Nervensystems.
Bd. 1. Hippokrates, Stuttgart,
1963
29. PANNIKE, A.: Die Diagnostik feinmotorischer
Tonussteuerungen und ihre Be-
deutung für die Geburtshilfe.
Inaug. Diss. München 1959
30. PINCUS, G., ROCK, J.,
GARCIA, C.R.,
RICE-WRAY, E.,
FANIAGUA, M. und
RODRIQUEZ, I.: Fertility Control with oral
Medication.
Amer.J.Obstet.Gynec. 75:1333
(1958)
31. SCHMITT, G.: Einfluß von Ovulationshemmern
auf die mikromotorischen Tonus-
regulationen.
Inaug.Diss. München 1966
32. STEINWACHS, F.: 1. Die verfeinerte mechanische
Schreibwaage.
Arch.Psychiatr.Nervenkr.
187, 521 (1952)
2. Neue apparative Entwicklungen
zur psychologischen Diagnostik.
Bericht über den 21. Kongreß
der Deutschen Gesellschaft für
Psychologie, Bonn 1957

3. Temperamentskonstanten mit
ihren exogenen Variabilitäten.
Z.menschl.Vererb.u.Konstit.
Lehre 36, 191 - 204 (1962)

33. STEVENS, V.C.,
VORYS, N. und
GOLDZIEHER, J.W.:

The Effect of Steroid Contra-
ceptives on Gonadotropin
Excretion.
Sixth Pan Amer. Congress
Endocrinol.
Mexico City, Okt. 1965

34. TAUSK, M.:

Betrachtungen über die Pharma-
kologie und den Wirkungs-
mechanismus ovulationshemmender
Stoffe.
Versammlung der Endocrinol.
Gesellschaft,
Barcelona, 17. Dez. 1964

35. UFER, J.:

"Hormontherapie in der
Frauenheilkunde".
3. Auflage 1966
Walter de Gruyter Co., Berlin.

Zum Schluß möchte ich mich bei
Herrn Professor Dr.med. G. Martius
für die Überlassung des Themas wie
auch für die freundliche Unterstützung
und das stete Interesse am Fortschreiten
der Arbeit sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Professor Dr.med. W. Bickenbach
für das große Verständnis, das er mir
während meiner langjährigen Tätigkeit
an seiner Klinik als Chef entgegen-
gebracht hat.

Ebenso möchte ich mich bei
Herrn Professor Dr.med. R. Kaiser
für die mir gewährten Ratschläge
bestens bedanken.

Lebenslauf

Am 5.8.1927 wurde ich, Sixtus Keck, als Sohn des Steuerberaters Anton Keck und seiner Ehefrau Valerie, geb. Schlotmann, in Lüderitz, Südwestafrika, geboren. Von Anfang 1934 bis Ende 1941 besuchte ich die Deutsche Schule in Windhoek, Südwestafrika. Nach weiteren vier Jahren an der Windhoek High School legte ich dort im November 1945 die Reifeprüfung ab.

Das vorgeschriebene sechsjährige Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Kapstadt, die mir nach bestandenen südafrikanischen Staatsexamen im Juni 1953 den akademischen Grad M.B.Ch.B. (Bachelor of Medicine and of Surgery) verlieh.

Nach einer zweijährigen Medizinalassistentenzeit am King Edward Hospital in Durban war ich von 1955 bis 1957 in Windhoek als praktischer Arzt tätig. Um mich als Frauenfacharzt ausbilden zu lassen, kam ich im August 1957 nach Deutschland. Nach einer ununterbrochenen Tätigkeit an der 1. Universitäts-Frauenklinik in München (Direktor: Professor Dr.med.W.Bickenbach) erfolgte die Ernennung als Facharzt für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe im Januar 1963. Die Genehmigung, meinen südafrikanischen akademischen Grad in Deutschland zu führen, erhielt ich im Juli 1962. Nach Feststellung meiner deutschen Staatsangehörigkeit wurde mir am 15.7.1964 die Bestallung als Arzt erteilt.

Das Examen des "Educational Council for Foreign Medical Graduates" legte ich mit Erfolg am 17.10.1961 ab. Vom 1.9.1965 bis 31.5.1966 war ich als Oberarzt am Städtischen

Krankenhaus München-Harlaching (Chefarzt: Prof.Dr.med. G.Döring). Am 1.6.1966 kehrte ich zurück an die 1. Universitäts-Frauenklinik München, wo ich seither als Oberarzt tätig bin.

Mein besonderes Interesse habe ich der Chemotherapie bösartiger Geschwülste und gynäkologischer Infektionen, der gynäkologischen Röntgendiagnostik und der Hebammenausbildung zugewandt.

Ich bin seit dem 4.6.1959 mit Ellen Souchay, der Tochter des Ratsherrn Curt Souchay, Generalmajor a.D., wohnhaft in Münster i.W., verheiratet. Wir haben zwei Kinder.

